

# 注射用贝林妥欧单抗

(倍利妥®)

全球首个且唯一CD3-CD19双特异性抗体 (BiTE®)，免疫治疗  
成人和儿童复发或难治性急性淋巴细胞白血病

百济神州 (北京) 生物科技有限公司

# 内容 目录

- > 01 基本信息
- > 02 创新性
- > 03 安全性
- > 04 有效性
- > 05 公平性

# 急性淋巴细胞白血病是儿童最常见恶性肿瘤，目录内无有效药物治疗手段

## 疾病特征

### 儿童好发

急性淋巴细胞白血病（ALL）是**儿童最常见恶性肿瘤**，我国成人发病率0.69/10万<sup>1</sup>，儿童发病率2.49/10万，是成人的3倍<sup>3</sup>

### 复发率高

~50%成人和20%儿童<sup>3</sup>患者会复发或原发耐药，按发病率推算复发或难治B-ALL患者成人~3,000人，儿童1,700人

### 预后极差

二次或以上复发患者**中位OS仅3个月**<sup>3,4</sup>，复发患者5年生存率为7%-10%<sup>5</sup>，且随着年龄增加有明显下降；二次缓解并接受移植，5年OS16%-33%

## 目录内**无有效的药物治疗手段**，临床需求迫切

### 未满足临床需求：有效的新型药物实现治疗目标

- R/R B-ALL的治疗目标

1 快速高质量血液学缓解

2 清除微小残留病灶（MRD）

3 增加异基因造血干细胞移植可能性

4 最终改善长期生存

- 在贝林妥欧单抗获批前，临床**无批准用于治疗复发或难治急性淋巴白血病（R/R B-ALL）的药物**<sup>3</sup>。成人和儿童R/R B-ALL患者治疗目前**无公认的标准治疗方案**<sup>3,6</sup>
- 患者在取得完全缓解后应尽快考虑异基因造血干细胞移植（HSCT）

1. 卫生部肿瘤防治办公室，中国恶性肿瘤死亡率调查研究，1980:2020

2. 中国儿童血液病2020白皮书

3. 注射用贝林妥欧单抗申请上市技术评审报告

4. Blood Cancer J. 2016 Sep 23;6(9):e473.

5 Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Haematologica, 2010, 95(4):589

6. CSCO《恶性血液病诊疗指南（2022）》

# 贝林妥欧单抗是R/R B-ALL治疗领域“新增型药物”，无参照药

## 产品基本信息

- 通用名：注射用贝林妥欧单抗
- 上市情况：独家产品
- 适应症：用于治疗成人和儿童复发或难治性CD19阳性的前体B细胞急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL）
- 规格：35 μg/瓶；每盒含有1瓶冻干粉和1瓶静脉输注溶液稳定剂
- 中国大陆首次上市时间：2020.12
- 首个上市：美国，2014年
- 用法用量：第一周期1-7天 $\geq 45\text{kg}$ 者 $9\mu\text{g}/\text{日}$ ， $< 45\text{kg}$ 者 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ；第一周期的8-28天及后续的治疗周期均给予足剂量（即 $\geq 45\text{kg}$ 者 $28\mu\text{g}/\text{日}$ ， $< 45\text{kg}$ 者 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ）

## 参照药品：无

目录内无有效的药物治疗手段，本药是R/R B-ALL治疗领域的目录“新增型药物”

### 独特机制

全球首个且唯一CD3-CD19双特异性抗体

### 儿童用药

覆盖成人和儿童R/R B-ALL患者，**唯一用于儿童R/R B-ALL免疫治疗药物**

### 里程碑药物

近二十年首个获批用于治疗R/R B-ALL的免疫治疗药物，开启ALL免疫治疗新时代

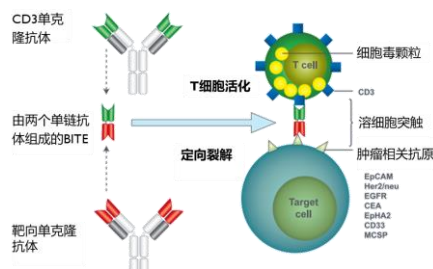
### 多重认定

FDA和EMA孤儿药认证、突破性疗法、优先审评、盖伦奖

# 贝林妥欧单抗是全球首个且唯一CD3和CD19双特异性抗体 (BiTE®) , 获优先审评和FDA “突破性疗法” 认证, 获 “盖伦奖”

## BiTE®的结构及优势

- 分子量小: BiTE®不含有Fc段, 连接的两个抗体结构均为相对分子量较小的单链可变片段
- 链接器灵活度高: 两个单链可变片段通过短而灵活的链接器串联, 双臂可以任意扭转

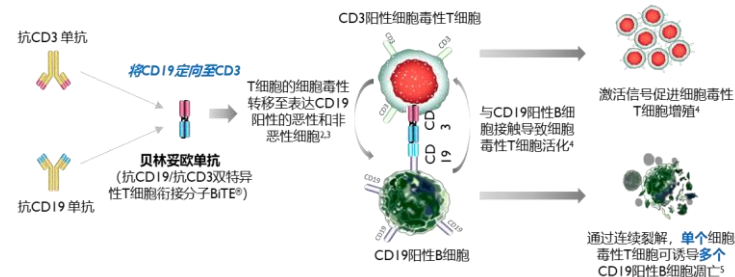


## BiTE结构的优势

- **精准靶向:** 可识别并结合不同靶细胞选择其特征性的表面抗原
- **高效/持续杀伤肿瘤:** 与靶点有最近距离及最充分作用, 可有效激活T细胞
- **半衰期短, 易清除**

## 创新性: 首个且唯一CD3和CD19 BiTE®

- **独特性:** 全球首个且唯一的CD3和CD19 BiTE®, ALL免疫治疗药物的里程碑
- **CD19靶点的优势:** CD19是ALL免疫治疗的首选靶点, CD19的表达覆盖全体B-ALL患者, 不受B-ALL亚型限制<sup>1</sup>
- **创新奖项:** 获FDA突破性疗法, 获 “医药界诺贝尔奖” 盖伦奖



## 创新性带来的临床价值

- **安全性好:** 儿童和成人用药安全, 同时提高了临床适用性
- **疗效突出:** 填补临床空白, 快速、高质量、深度缓解, 带来OS获益

# 贝林妥欧单抗儿童和成人患者用药安全，提高患者耐受，不增加肝静脉栓塞症风险

贝林妥欧单抗

基本信息

创新性

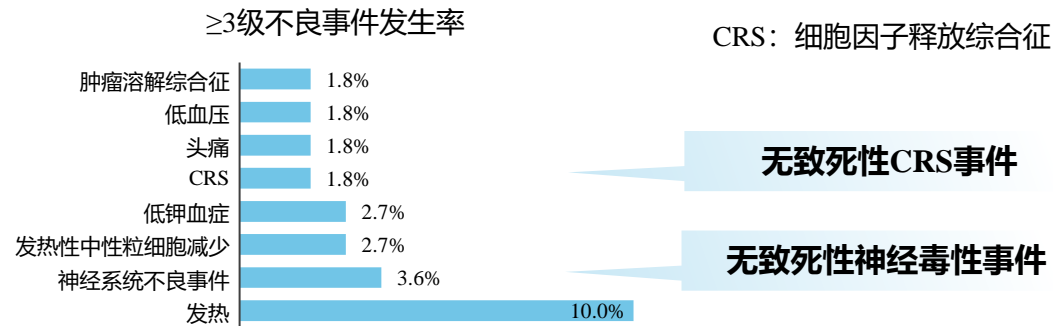
安全性

有效性

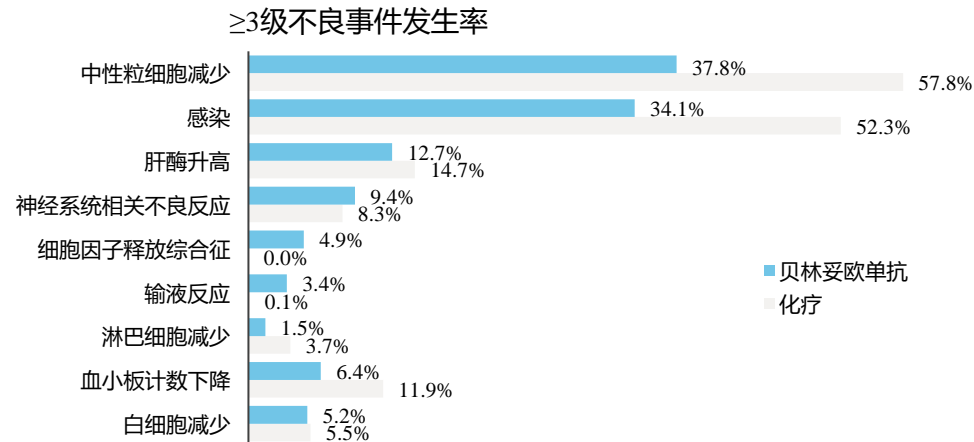
公平性

## 儿童及成人患者严重不良反应发生率低<sup>1-6</sup>

儿童患者:



成人患者:



## 患者耐受，临床适用性高

- ✓ 老年人按说明书使用，无需额外减量
- ✓ “即用” 标准化药物，无需等待制备
- ✓ 不增加静脉闭塞性肝病 (VOD) /肝窦阻塞综合征 (SOS) 风险  
轻中度肾功能不全无需调整剂量
- ✓ 半衰期短 (平均半衰期2.1小时)，不良反应易控易管理

### 补充：目录外其他药物奥加伊妥珠单抗VOD/SOS风险严重<sup>7-10</sup>

根据其说明书及技术评审报告：

- 奥加伊妥珠单抗最大的安全性风险是肝毒性，包括致命性或危及生命的VOD/SOS，该风险似乎**没有很好的预测和控制手段**，带来的安全性担忧尤为突出
- 治疗后接受造血干细胞移植的患者发生VOD风险更高，移植后非复发性死亡风险增加
- 关键研究中**14%**患者报告了VOD，发生5例VOD致死性事件

1.Stackelberg A, et al. J Clin Oncol. 2016;34(36):4381-4389.

2.Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2020;10(7):777.

3.Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2021;11(2):28.

4.Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2021;11(10):173.

5.Locatelli F, et al. Blood Adv. 2022;bloodadvances.2021005579.

6.KantarjianH, et al. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.

7. Pfizer Inc. BESPONSA™(inotuzumab) prescribing information. 2017

8. KantarjianHM, et al. Cancer. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487.

9. Jabbour EJ, et al. Cancer. 2018 Apr 15;124(8):1722-1732.

10.注射用奥加伊妥珠单抗说明书及申请上市技术评审报告



# 贝林妥欧单抗是唯一儿童、成人R/R B-ALL患者均有OS显著获益的免疫治疗药物，探索性研究发现本药联合TKI未来有望替代移植

临床未满足需求	临床指标	儿童适应症 <sup>1-4</sup>	成人适应症 <sup>5-7</sup>	贝林妥欧单抗的临床价值
1 快速高质量血液学缓解	CR (基于2个周期评估) CR/CRh/CRi	59%	43.3% 48.3%	1 起效快: 2个周期内缓解率高 疗效已在中国人人群中验证 (316研究)
2 清除微小残留病灶 (MRD)	MRD缓解率	79%	84.5%	2 深度缓解, 有效清除MRD
3 增加移植可能性	桥接移植率	74%	40%	3 更好的移植基础, 更多移植可能
4 最终改善长期生存	OS 本药治疗后桥接移植OS更优, 不移植的患者也可能实现长期生存。 探索性研究发现本药联合TKI (e.g普纳替尼) 未来有望替代移植。 <sup>8-10</sup>	14.6月	9.1月	4 唯一儿童、成人R/R B-ALL患者均有OS显著获益, 助力患者长期生存

vs 奥加伊妥珠单抗

- 贝林妥欧单抗是儿童用药, 而奥加伊妥珠单抗无儿童适应症。
- CR: 两种药品目前无直接头对头临床比较数据。汇总匹配校正分析研究结果显示贝林妥欧单抗治疗后患者CR率更高<sup>11</sup>。
- OS: 贝林妥欧单抗有OS显著获益。①根据奥加伊妥珠单抗技术评审报告, 其中位OS相较化疗不具有统计学差异, 且对于2次挽救治疗者、年龄≥55岁者、费城染色体阳性 (Ph+) 者、研究中接受了造血干细胞移植者、女性患者, OS获益愈加微弱。奥加伊妥珠单抗相比化疗的CR/CRi率并没有成功转换成OS上的获益<sup>12</sup>。②一项回顾性、多中心队列研究评估两种药物对成人R/R B-ALL患者的治疗效果, 显示接受贝林妥欧单抗治疗的患者移植率更高、OS更长 (15m vs 11.6m)

TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; CR: 完全缓解; CRh: 完全缓解伴部分血液学恢复; CRi: 完全缓解伴血液学不完全恢复; OS: 总体生存

1. Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2020;10(7):77.  
 2. Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2021;11(2):28.  
 3. Locatelli F, et al. Blood Cancer J. 2021;11(10):173.  
 4. Locatelli F, et al. Blood Adv. 2022;bloodadvances.2021005579.  
 5. Topp MS, et al. Lancet Oncol. 2015;16:57-66.  
 6. Zhou HS, et al. EHA 2020. EP399. (POSTER)  
 7. Kantarjian H, et al. N Engl J Med. 2017  
 8. Jabbour E, et al. JAMA Oncol. 2022 Sep 1;8(9):1340-1348.  
 9. Goekbuget, et al. Leukemia and lymphoma, 2020, 61(11a):12.  
 10. Gokbuget, et al. Blood: The Journal of the American Society of Hematology, 2019(133-24).  
 11. Song J, et al. Adv Ther. 2019 Apr;36(4):950-961.  
 12. 奥加伊妥珠单抗申请上市技术评审报告

# 国内外权威指南一致推荐，贝林妥欧单抗用于成人和儿童R/R B-ALL患者的治疗

## 国内外权威指南一致推荐

《NCCN急性淋巴细胞白血病指南》

推荐使用贝林妥欧单抗进行挽救治疗  
(1类推荐)

《CSCO恶性血液病诊疗指南》

推荐使用贝林妥欧单抗治疗  
(I级推荐)

中华医学会《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南》

推荐贝林妥欧单抗为**基础的挽救治疗**

《NCCN儿童急性淋巴细胞白血病指南》

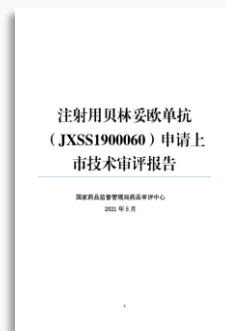
推荐使用贝林妥欧单抗治疗：首次早期或晚期复发患者；移植后首次复发患者；多次复发或难治的B-ALL患者

《CSCO儿童及青少年白血病诊疗指南》

推荐使用贝林妥欧单抗治疗

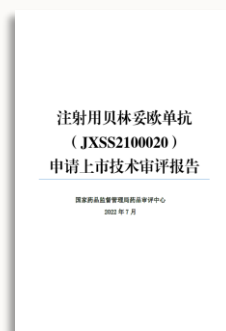
- 贝林妥欧单抗还被多个权威指南**I级推荐**用于清除微小残留病灶，为患者接受移植创造更好的基础条件。

## 技术评审报告：临床价值突出



成人适应症

- 我国目前无批准用于治疗R/R pre B-ALL的药物，这一患者群体具有**迫切的临床需求**
- 中期分析时，中国研究的CR/CRh率为47.8% (32/67; 95% CI: 35.4, 60.3)，达到主要疗效终点，**中位总生存时间OS为9.6个月 (95% CI: 6.4, 无法估计)** (该研究-316研究结果目前已更新至说明书)
- 贝林妥欧单抗单药治疗在有效性方面的临床价值是明确的**



儿童适应症

- 在中国，至今仍无公认的治疗儿童复发或难治性ALL的标准治疗方案，存在**未满足的临床需求**
- 对现有治疗手段反应不佳或既往接受多重治疗后仍然复发难治的儿童ALL患者，**接受本品治疗可以获得优于历史数据的完全缓解率**，给这些缺少安全有效治疗手段的患者提供了持续缓解的生存机会或接受下一次造血干细胞移植的机会
- 贝林妥欧单抗可以给复发难治性儿童ALL患者带来**更高的深度缓解，明显降低复发率，延长患者长期生存获益**



# 贝林妥欧单抗是白血病患儿的“救命药”，可填补目录空白，基金影响可控

## 所治疗疾病 对公共健康的影响

- 儿童最常见的恶性肿瘤，复发或难治患者五年OS < 10%
- 中国急性淋巴细胞白血病造成的人均潜在生命损失年高达36.3年

## 符合“保基本”原则

- **保障儿童用药是保基本的重要部分**
- 本药已是全球最低价，实际用药周期短，**适应症患者人数少，基金影响可控**
- 我国台湾地区（支付2个周期）、香港地区（儿童）已将本药纳入医保

## 弥补目录短板

- **目录内无有效治疗药物，贝林妥欧单抗是R/R B-ALL治疗领域目录“新增型药物”**
  - ✓ 唯一CD3-CD19双特异性抗体
  - ✓ 儿童用药，唯一用于儿童 R/R B-ALL免疫治疗药物
  - ✓ 安全性好、疗效突出，开启ALL免疫治疗新时代

## 临床管理难度

- 住院用药，不增加医保管理难度；精准靶向，处方条件明确，无临床滥用可能性